

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Epilepsi

##### 2.1.1 Definisi Penyakit

Epilepsi adalah suatu kondisi medis kronis biasanya ditandai dengan adanya kejang berulang secara mendadak dan tidak terprediksi. Epilepsi merupakan suatu penyakit saraf (neuro) paling umum terjadi dan menyerang sekitar 3 juta orang di Amerika dan sekitar 50 juta orang di dunia (Hartono Tedyanto *et al.*, 2020).

Epilepsi adalah kejang berulang yang memiliki tanda atau gejala yang diakibatkan oleh aktivitas dari neuron di otak yang berlebihan serta tidak dapat di kendalikan atau di kontrol sehingga dapat mengakibatkan adanya perubahan kesadaran, perasaan, dan memori (Wangidjaja *et al.*, 2022).

Epilepsi merupakan gangguan yang terjadi di otak dengan bermacam – macam etiologi namun mempunyai gejala yang khas yaitu serangan kejang berulang yang diakibatkan oleh gangguan muatan listrik pada neuron di otak (Izzati, 2021). Epilepsi ditandai dengan terjadinya serangkaian bangkitan yang berulang (*recurent*) akibat lepasnya muatan listrik yang berlebihan (abnormal) neuron-neuron di otak. Kejang dianggap epilepsi jika terjadi minimal 2 kali dan berjarak lebih dari 24 jam (Parfati *et al.*, 2018).

Epilepsi adalah suatu keadaan yang dimana terjadi kejang berulang yang yang terjadi lebih dari 2x dalam periode 24 jam atau lebih yang timbul tanpa provokasi. Sedangkan yang dimaksud dengan bangkitan epilepsi adalah manifestasi klinik yang disebabkan oleh aktivitas listrik otak yang abnormal dan berlebihan dari sekelompok neuron (Bantolo *et al.*, 2022).

##### 2.1.2 Epidemiologi

Epilepsi menurut Antika (2021) adalah suatu keadaan yang ditandai dengan adanya kejang secara berulang akibat terganggunya fungsi otak

yang disebabkan oleh muatan listrik yang abnormal pada neuron – neuron pada otak. Epilepsi dapat terjadi pada semua populasi di dunia perbedaan etnis tidak menunjukkan pengaruh besar pada epilepsi.

Angka kejadian epilepsi menurut WHO berkisar sekitar 50 juta kasus di seluruh dunia (WHO, 2023) . Secara keseluruhan insidensi epilepsi pada negara maju berkisar antara 40-70 kasus per 100.000 orang per tahun sedangkan pada negara berkembang, insiden menjadi lebih tinggi berkisar antara 100 - 190 kasus per 100.000 orang per tahun. Pendataan secara global ditemukan 3,5 juta kasus baru per tahun di antaranya 40% adalah anak - anak, 40% dewasa dan 20% lansia. Rata-rata insidensi epilepsi yang terjadi di Amerika Serikat diperkirakan 48 per 100.000 orang tiap tahunnya. Prevalensi kejadian epilepsi di Indonesia cukup tinggi, berkisar antara 0,5% sampai 2%, atau terdapat 700.000 hingga 1.400.000 kasus epilepsi yang terjadi di Indonesia dan terus mengalami penambahan sebanyak 70.000 kasus baru tiap tahunnya. Epilepsi idiopatik adalah jenis epilepsi yang paling sering terjadi dapat dilihat dari angka kejadiannya sekitar 20% hingga 40% (Haryanti *et al.*, 2022).

Tingkat kejadian epilepsi di negara berpenghasilan rendah dan menengah lebih tinggi karena mungkin disebabkan karena penderita epilepsi di negara berpenghasilan rendah dan menengah tidak menerima pengobatan yang mereka butuhkan (kesenjangan pengobatan) secara optimal karena fasilitas kesehatan yang kurang memadai seperti tidak adanya fasilitas kesehatan primer yang menyebabkan diagnosa dan pengobatan penyakit epilepsi terhambat, kemudian ketersediaan obat anti kejang negara berkembang sangat rendah. Sebuah studi baru-baru ini menyatakan rata-rata ketersediaan obat anti kejang generik di sektor publik di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah kurang dari 50%. Hal ini terjadi karena terdapat hambatan dalam mengakses pengobatan (WHO, 2023).

### 2.1.3 Klasifikasi Kejang

Kejang dapat diklasifikasikan menjadi 3 kategori yaitu kejang fokal (*Partial onset*), kejang umum (*Generalized onset*), kejang tidak diketahui

(*Unknown onset*). Kejang dapat terjadi tergantung dari bagian otak mana yang mendukung terjadinya kejang. Kejang fokal (*partial onset*) terjadi pada satu bagian / area otak saja. Kejang ini dapat mempengaruhi kesadaran dan juga dapat tidak mempengaruhi kesadaran. Kejang umum (*generalized onset*) terjadi pada seluruh bagian atau area sisi otak dan kejang ini mempengaruhi kesadaran pasien. Kejang tidak diketahui (*unknown onset*) adalah tipe kejang yang tidak diketahui bagaimana permulaan terjadinya kejang (Dipiro Hayes *et al.*, 2020).

#### 1) Kejang Fokal (Partial Onset)

Kejang fokal (*partial onset*) merupakan kejang yang terjadi pada satu bagian atau satu area otak saja, namun terkadang dapat menyebar ke bagian otak lain sehingga dapat menjadi kejang umum sekunder, dan yang paling sering adalah kejang tonik klonik (Kristanto, 2017).

Kejang fokal dapat dibagi menjadi 3 yaitu kejang fokal sederhana, kejang fokal kompleks dan kejang parsial menjadi umum. Kejang parsial sederhana merupakan tipe kejang yang tidak mempengaruhi kesadaran sedangkan kejang parsial kompleks merupakan tipe kejang yang mengganggu kesadaran penderita (Altarabi, 2018).

##### a. Kejang fokal sederhana (parsial sederhana)

Kejang fokal sederhana adalah kejang yang terjadi tanpa penurunan kesadaran misalnya, kejang bermanifestasi pada sentakan yang diawali pada satu area tubuh tangan, kaki atau wajah. Tidak dapat dihentikan tetapi pasien tetap sadar. Sentakan dapat berpindah dari satu area tubuh ke area tubuh lainnya, selain itu penderita juga dapat mengalami halusinasi seperti mendengar sesuatu yang sebenarnya tidak ada. Penderita dapat mengalami gangguan seperti ketakutan tanpa sebab, sedih, marah, bahagia, dan pasien juga merasa mual atau perasan lucu atau aneh di dalam perut (Rinda, 2018).

Perasaan mati rasa atau kesemutan menandakan keterlibatan lobus parietal. Dapat juga mencakup perasaan takut, depresi, gembira, marah, fenomena ingatan, atau semacamnya yang mengindikasikan aktivitas lobus temporal. Gangguan penglihatan atau halusinasi mengindikasikan aktivitas yang melibatkan lobus oksipital. Berdengung pada telinga menunjukkan aktivitas di area pendengaran otak (lobus parietal). Gejala otonom seperti berkeringat, mengeluarkan air liur, atau pucat (Dipiro Hayes *et al.*, 2020).

b. Kejang fokal kompleks (parsial kompleks)

Kejang fokal kompleks (partial kompleks) adalah kejang yang dapat menyebabkan kehilangan atau perubahan kesadaran. Banyak kejang parsial kompleks dimulai dengan tatapan kosong, kehilangan ekspresi, dan kebingungan (Kristanto, 2017).

Penderita mungkin masih dapat melakukan kegiatan rutin seperti berjalan, tetapi gerakan tersebut tidak disengaja atau direncanakan dan setelah kejadian sudah berakhir, penderita mungkin tidak mengingat tindakannya. Penderita mungkin juga bisa menanggapi pertanyaan selama kejang, meskipun tidak merespons dengan tepat. Setelah kejang penderita mungkin menunjukkan gejala kantuk, kebingungan, dan sering tertidur lelap (Dipiro Hayes *et al.*, 2020).

Penderita tidak sadar terhadap keadaan sekitarnya dan terlihat seperti menggerutu atau tidak memberikan respon. Muncul aktivitas yang tidak terarah seperti gerakan yang muncul dengan sendirinya seperti mengunyah, gelisah, berjalan di sekitar, bergumam, mencoba untuk membuka baju, berlari, mencoba mengambil suatu benda, dan tiba – tiba merasa ketakutan (Rinda, 2018). Gejala tersebut muncul dengan pola yang sama setiap kali kejang terjadi. Kejang

parsial dapat berlangsung dari 30 detik sampai 3 menit (Kristanto, 2017).

c. Kejang parsial menjadi umum (kejang umum sekunder)

Kejang fokal dapat menyebar melampaui satu belahan otak ke belahan otak lainnya (Dipiro Hayes *et al.*, 2020). Kejang ini ditandai dengan kejang fokal yang diikuti kejang umum. Kejang dapat berupa kejang tonik, klonik, atau tonik – klonik (Kemenkes RI, 2017).

d. Status epilepticus

Status epilepticus adalah bentuk epilepsi yang paling berat (Parfati *et al.*, 2018). Status epilepticus adalah suatu kondisi yang ditandai dengan kejang yang berlangsung lebih dari 5 menit atau terjadi berulang kali tanpa pemulihan kesadaran diantara kejangnya (Prasetya *et al.*, 2018).

2) Kejang Umum (Generalized Seizure)

Terjadi pada seluruh bagian otak. Kesadaran akan terganggu pada awal kejadian kejang. Kejang umum dapat terjadi diawali dengan kejang parsial simpleks atau kejang parsial kompleks. Jika ini terjadi, dinamakan kejang umum tonik-klonik sekunder (Kristanto, 2017). Beberapa tipe kejang umum ditandai gejala dan gerakan motorik yang terlihat seperti tonik, klonik, tonik-klonik, mioklonik, atau atonik (Kemenkes RI, 2017).

a. Kejang tonik

Kejang tonik adalah kejang yang ditandai adanya kekakuan otot tubuh yang berlangsung selama beberapa detik. Kejang tonik lebih sering terjadi saat tidur, bila terjadi saat periode bangun dapat mengakibatkan penderita terjatuh (Kemenkes RI, 2017). Terjadi mendadak dan menyebabkan kekakuan singkat pada otot seluruh tubuh dan menyebabkan tubuh pasien menjadi kaku dan terjatuh jika dalam posisi berdiri. Pemulihannya cepat namun cedera yang terjadi dapat bertahan. (Kristanto, 2017).

b. Kejang mioklonik

Kejang mioklonik adalah kontraksi otot yang terjadi secara tiba-tiba, cepat yaitu  $< 100$  mili detik (Kemenkes RI, 2017). Kejang berlangsung singkat, biasanya sentakan otot yang terjadi pada anggota tubuh atas. Selama bangkitan penderita dapat menjatuhkan dan menumpahkan sesuatu yang ia pegang. Meski kesadaran tidak terganggu, penderita dapat merasa kebingungan dan mengantuk jika beberapa episode terjadi dalam periode singkat (Kristanto, 2017). Hal ini dapat menyebabkan pasien menjatuhkan benda apapun yang sedang dia pegang atau pasien bisa terjatuh dari kursi jika dia sedang dalam posisi duduk (Rinda, 2018).

c. Kejang klonik

Kejang klonik adalah kejang yang ditandai sentakan mioklonik sekelompok otot tangan dan kaki dengan pengulangan secara teratur lebih kurang 2-3 siklus per detik serta berlangsung lama, biasanya melibatkan kedua sisi tubuh. Gerakan tersebut tampak menyerupai serangan mioklonik, namun kejang klonik bersifat repetitif (berulang) dengan kecepatan yang lebih rendah dibanding serangan mioklonik (Kemenkes, 2017).

d. Kejang atonik

Kejang atonik adalah kejang yang ditandai dengan hilangnya kekuatan otot tanpa didahului kejang mioklonik atau tonik, kejang ini berlangsung  $\geq 1-2$  detik melibatkan kepala, batang tubuh, rahang, atau otot-otot ekstremitas (Kemenkes RI, 2017). Terjadi mendadak, kehilangan kekuatan otot, menyebabkan penderita lemas dan terjatuh jika dalam posisi berdiri biasanya terjadi cedera dan luka pada kepala. Tidak ada tanda kehilangan kesadaran dan cepat pemulihan kecuali terjadi cedera (Kristanto, 2017).

e. Kejang tonik klonik (grand mal)

Diawali dengan hilangnya kesadaran dan menyebabkan penderita jatuh, tubuh kaku (tonik) dan diikuti sentakan otot (klonik). Penderita mengalami nafas berat dan terputus putus menyebabkan bibir dan kulit terlihat keabuan atau biru. Air liur dapat terakumulasi dalam mulut, terkadang bercampur darah jika lidah tergigit. Dapat terjadi kehilangan kontrol kandung kemih. Kejang biasanya berlangsung sekitar dua menit atau kurang (Kristanto, 2017). Biasanya berlangsung selama beberapa menit, kemudian nafas akan kembali normal. Penderita mungkin akan mengalami kebingungan atau kelelahan tetapi kemudian akan segera sadar kembali (Rinda, 2018).

f. Kejang absans (petit mal)

Gejala dari kejang absans adalah pandangan atau tatapan secara tiba-tiba menjadi kosong, hilangnya ekspresi, tidak ada respon, dan menghentikan aktifitas yang dilakukan berlangsung kurang lebih 10 detik (Putri, 2020). Gejala juga dapat disertai dengan kedipan mata yang cepat (Rinda, 2018). Penderita akan segera sadar setelah kejang berakhir dan melanjutkan kegiatan sebelumnya tanpa mengingat kejang sebelumnya (Kristanto, 2017).

g. Kejang tidak diketahui (unknown onset)

Kejang jenis ini memiliki onset yang belum diketahui, namun dalam beberapa kasus sangat sulit untuk membedakan klasifikasinya. Walaupun hal ini adalah kasus yang tergolong jarang namun, kasus ini akan digolongkan dalam seizure diluar klasifikasi (Dipiro Hayes *et al.*, 2020).

**Tabel II. 1 Klasifikasi Kejang Fokal**

Kejang Fokal ( <i>Partial Onset</i> )	Keterangan
Kejang Fokal Sederhana	Kejang yang terjadi tanpa berpengaruh pada tingkat kesadaran. Manifestasi dari kejang ini dapat berupa berkedut dan menyentak nyentak pada satu bagian tubuh tangan, kaki, atau wajah. penderita mengalami halusinasi dan gangguan sensorik.
Kejang Fokal Kompleks	Kejang tipe ini merupakan kejang yang dapat mempengaruhi tingkat kesadaran penderita. Manifestasi awal dari kejang ini berupa tatapan kosong, kehilangan ekspresi, dan kebingungan. Penderita dengan kejang ini dapat melakukan tindakan yang tidak disengaja atau tidak direncanakan tetapi setelah masa kejang berakhir, penderita tidak mengingat tindakannya.
Kejang Fokal menjadi Kejang Umum	Kejang ini adalah kejang yang ditandai dengan kejang fokal yang diikuti kejang umum. Jenis kejang yang dapat terjadi yaitu kejang tonik, kejang klonik, dan kejang tonik klonik.



Tabel II. 2 Klasifikasi Kejang Umum

Kejang Umum	Keterangan
Kejang Tonik	Kejang yang ditandai dengan adanya kekauan pada otot seluruh tubuh yang terjadi selama beberapa detik atau beberapa menit.
Kejang Mioklonik	Kejang yang ditandai dengan adanya sentakan yang cepat pada anggota tubuh atas, kejang ini tidak berpengaruh pada kesadaran penderita. Selama bangkitan berlangsung penderita akan menjatuhkan apapun yang ia pegang.
Kejang Klonik	Kejang ini ditandai dengan adanya sentakan pada otot tangan dan kaki, terjadi berulang (repetitif) dan gerakan pada kejang ini hampir sama seperti mioklonik tetapi berlangsung lebih lama dibanding mioklonik.
Kejang Atonik	Kejang atonik adalah kejang yang ditandai dengan hilangnya kekuatan pada otot. Kejang ini tidak mempengaruhi tingkat kesadaran dari penderita.
Kejang Tonik-Klonik	Kejang ini dapat menyebabkan hilangnya kesadaran pada penderita. Kejang ini mengakibatkan tubuh penderita mengalami kekauan dan disertai sentakan. Manifestasi dari kejang ini kulit menjadi biru, nafas berat, kehilangan kontrol kandung kemih dan usus, serta lidah dapat tergigit.
Kejang Absans	Kejang ini ditandai dengan pandangan atau tatapan penderita yang tiba – tiba kosong, hilangnya ekspresi, tidak ada respon dan

---

penderita tiba - tiba menghentikan kegiatan yang dilakukan.

---

**Tabel II. 3 Klasifikasi Kejang Tidak Diketahui**

Kejang Tidak Diketahui	Kejang ini penyebabnya belum diketahui, kasus ini tergolong jarang dan sulit untuk diklasifikasikan.
------------------------	--

#### 2.1.4 Etiologi Epilepsi

Menurut Arini (2023) etiologi epilepsi dapat dibagi menjadi 2 kategori utama, sebagai berikut:

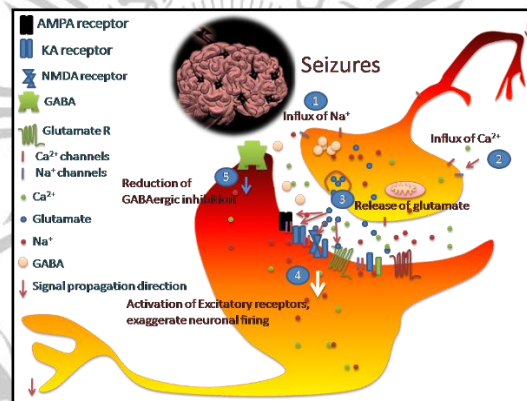
- (1) Idiopatik adalah penyebab epilepsi yang tidak jelas dan tidak terdapat ke abnormalan struktural di otak, diperkirakan karena faktor genetik.
- (2) Simtomatik adalah bangkitan epilepsi disebabkan oleh kelainan atau kerusakan struktural pada otak, misalnya: cedera kepala, stroke, infeksi SSP, tumor, penggunaan obat-obatan.

#### 2.1.5 Patofisiologi Epilepsi

Mekanisme yang diperkirakan menyebabkan terjadinya epilepsi adalah neuron otak yang rentan mengalami eksitasi berlebih. Hal ini disebabkan oleh ketidakseimbangan perangsangan (eksitasi) dan hambatan (inhibisi) sehingga terjadi kejang. Neurotransmitter utama yang berperan dalam proses eksitasi adalah glutamat. Glutamat akan berikatan dengan reseptornya yaitu, *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan non-NMDA (*amino-3-hidroxy-5-methyl-isoxasole propionic acid*/AMPA). Di sisi lain, neurotransmitter utama yang berperan dalam proses inhibisi adalah asam *gamma-aminobutirat* (GABA) (Octaviana *et al.*, 2017). Akson akan melepaskan neurotransmitter melalui ruang sinaps yang berhubungan dengan dendrit- dendrit sel neuron lain. Neurotransmitter terbagi atas dua bagian yaitu eksitator dan inhibitor. Jika yang terjadi lebih kuat eksitasi, maka neuron akan lebih mudah melepaskan muatan listrik dan meneruskan

impuls ke neuron – neuron lain. Namun apabila inhibisi lebih kuat, maka neuron- neuron akan dihambat untuk meneruskan impuls ke neuron lain (Altarabi, 2018).

Epilepsi terjadi dimulai karena adanya depolarisasi. Aktivitas saluran kalsium dan saluran natrium yang berlebihan menghasilkan tegangan yang dapat melepaskan glutamat dalam jumlah yang banyak. Akumulasi glutamat yang meningkat akan mengaktifkan reseptor NMDA, AMPA yang dapat mengakibatkan ion  $\text{Na}^+$  dan ion  $\text{Ca}^{2+}$  masuk melalui saluran reseptor yang sudah aktif sehingga menyebabkan hipereksitabilitas saraf. Kenaikan glutamat yang tidak terkendali sebenarnya juga pada saat ini inhibisi GABA juga diaktifkan tetapi tidak dapat untuk mengontrol eksitasi yang berlebihan sehingga dapat menyebabkan epilepsi (Malau *et al.*, 2023) & (Yolanda, 2019). Namun dapat juga disebabkan karena menurunnya sensitivitas reseptor GABA sehingga tidak terjadi hiperpolarisasi (Dipiro Elingrod Vicky L. *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 1 Patofisiologi Epilepsi (Malau et al., 2023)**

#### 2.1.6 Manifestasi Klinis

Menurut Arini (2023), selain kejang tanpa demam yang terjadi lebih dari 2x dalam periode 24 jam atau lebih secara tiba-tiba, epilepsi juga dapat ditandai dengan beberapa gejala lain, diantaranya:

1. Adanya sentakan pada bagian tangan atau kaki.
2. Tatapan kosong yang hanya fokus pada satu titik saja.
3. Kaku pada bagian anggota badan hingga tidak dapat digerakkan.

4. Adanya sensasi kedutan pada bagian mata atau sebagian wajah.
5. Terlihat melamun atau bengong sebelum kehilangan kesadaran.
6. Terjatuh secara tiba-tiba dan kehilangan tenaga.

#### 2.1.7 Faktor Risiko

Usia memberikan pengaruh besar terhadap kualitas hidup pasien epilepsi. Menurut hasil penelitian menyatakan bahwa usia > 60 tahun memiliki kualitas hidup lebih rendah sedangkan pasien yang mengalami epilepsi pada usia muda akan memiliki kemampuan beradaptasi yang lebih baik dengan kondisi sakitnya (Taslim Pinzon *et al.*, 2020). Kejang demam yang terjadi pada bayi dan anak usia 6 sampai 60 bulan yang terjadi secara berulang 4 episode atau lebih dalam satu tahun dapat berisiko menjadi epilepsi. Kejang demam berkepanjangan mungkin menyebabkan epilepsi dengan melukai otak yang sedang berkembang (Budiman *et al.*, 2022).

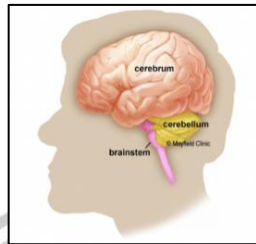
Saat kejang, sel-sel neuron yang aktif akan melepaskan glutamat. Glutamat akan mengikat reseptor N-methyl-D-Aspartat (NMDA), sehingga mengakibatkan ion kalsium masuk ke dalam sel. Kejang demam yang terjadi lebih dari 30 menit akan menyebabkan kerusakan pada jaringan otak dan mengakibatkan terganggunya proses inhibisi (Chairunnisa *et al.*, 2018).

Stroke adalah kondisi dimana pasokan darah ke otak tiba-tiba mengalami gangguan yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel pada otak. Berkurangnya aliran darah ke otak mengakibatkan sel-sel pada otak melepaskan muatan listrik abnormal secara bersamaan (Puspitasari, 2019). Cedera kepala dapat menyebabkan epilepsi karena terjadi karena otak mengalami penekanan oleh tengkorak yang mengalami fraktur sehingga terjadinya pendarahan pada otak yang pada akhirnya mengganggu sistem kerja neuron di otak (Laoh, 2019).

Mengonsumsi obat-obatan juga memberi pengaruh terhadap epilepsi karena mengonsumsi obat tidak sesuai aturan atau berlebihan akan dapat menyebabkan *overdose* dan dapat menyebabkan keracunan dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada otak (Fidora *et al.*, 2021).

## 2.2 Anatomi dan Fisiologi Otak

### 2.2.1 Otak



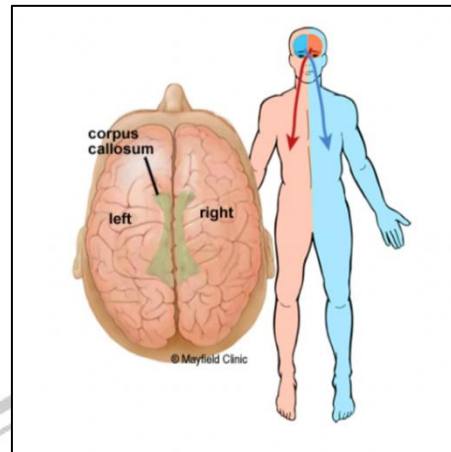
**Gambar 2. 2 Anatomi Otak (Bleuse et al., 2018)**

Otak manusia merupakan sistem biologis paling kompleks dimana otak manusia terdiri dari lebih dari 100 miliar sel yang bertugas memproses informasi disebut neuron. Otak merupakan organ yang terdiri dari jaringan saraf yang memerintahkan respons, gerakan, indra, emosi, bahasa, komunikasi, pemikiran, dan memori yang ditimbulkan oleh tugas. Otak mengontrol pikiran, ingatan dan ucapan kita, pergerakan lengan dan kaki, serta fungsi banyak organ dalam tubuh.

Sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang, sedangkan *perifer nervous system* (PNS) terdiri dari saraf tulang belakang yang bercabang dari sumsum tulang belakang serta saraf kranial yang bercabang dari otak. PNS terbagi lagi menjadi sistem saraf somatik dan sistem saraf otonom. Sistem saraf somatis terdiri dari serabut saraf perifer yang bertugas untuk mengumpulkan sensorik ke SSP dan saraf motorik dari SSP ke otot rangka. Sistem saraf otonom berfungsi untuk mengontrol otot polos organ dalam dan kelenjar didalam tubuh. Sistem saraf otonom juga berfungsi untuk mengendalikan aktivitas bawah sadar seperti pernapasan, pencernaan, dan berkeringat (Maldonado *et al.*, 2021).

Terdiri atas *cerebrum*, *cerebellum*, dan batang otak berikut penjelasannya:

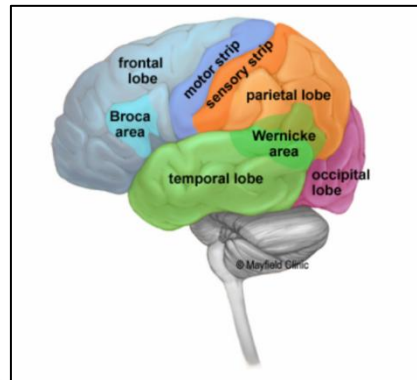
- (1) Otak besar terdiri atas belahan kanan dan belahan kiri. Otak ini berfungsi untuk mengontrol informasi sensorik dan motorik, perilaku sadar dan tidak sadar, perasaan, kecerdasan, dan memori (Maldonado *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 3 Otak Besar (Cerebrum) (Blease et al., 2018)**

Otak besar terdiri dari empat lobus utama yakni:

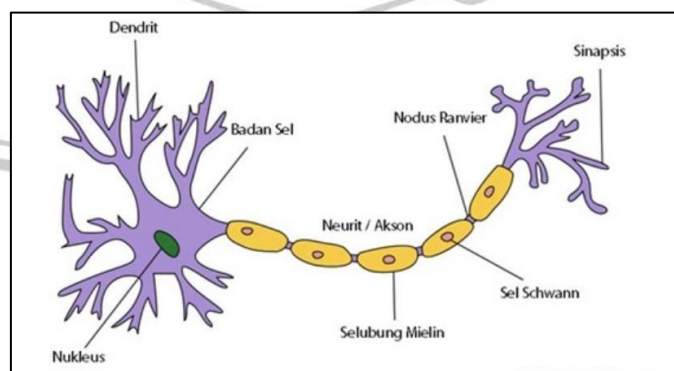
- a) Lobus frontal bertanggung jawab atas fungsi motorik, bahasa, dan proses kognitif, seperti perhatian, memori, suasana hati, kepribadian, kesadaran diri, dan penalaran. Pada lobus frontal terdapat Area Broca yang terletak di lobus frontal kiri dan bertanggung jawab atas produksi dan artikulasi ucapan.
- b) Lobus parietal yang bertanggung jawab untuk menafsirkan fungsi penglihatan, pendengaran, motorik, sensorik, dan memori.
- c) Lobus temporal yakni bertanggung jawab untuk memahami bahasa lisan dan tulisan. Lobus temporal juga merupakan bagian penting dari otak sosial, karena memproses informasi sensorik untuk menyimpan ingatan, bahasa, dan emosi selain itu lobus temporal juga memainkan peran penting dalam pendengaran dan persepsi spasial dan visual.
- d) Lobus oksipital yakni bertanggung jawab untuk menafsirkan informasi visual (Maldonado *et al.*, 2021).



**Gambar 2. 4 Lobus – Lobus Otak Besar (Cerebrum) (Blease et al., 2018)**

- (2) Otak kecil (*cerebellum*) bertanggung jawab dalam proses koordinasi dan keseimbangan (Amin, 2018). *Cerebellum* juga mengontrol koordinasi gerakan secara spontan dan menerima informasi sensorik dari otak dan sumsum tulang belakang untuk menyempurnakan ketepatan dan keakuratan aktivitas motorik serta membantu berbagai fungsi kognitif seperti perhatian, bahasa, respons kesenangan, dan memori ketakutan (Maldonado *et al.*, 2021).
- (3) Batang otak (*brainstem*) bertindak sebagai jembatan yang menghubungkan otak besar dan otak kecil dengan sumsum tulang belakang. Batang otak menjalankan fungsi otonom seperti pernapasan, pengaturan suhu, pernapasan, detak jantung, siklus bangun-tidur, batuk, bersin, pencernaan, muntah, dan menelan (Maldonado *et al.*, 2021).

### 2.2.2 Mikroanatomi Otak



**Gambar 2. 5 Struktural Neuron (Nurhastuti, 2018)**

Neuron adalah sistem yang berfungsi untuk mengatur dan mengontrol seluruh aktivitas tubuh. Sistem saraf terbentuk dari sel-sel saraf yang saling berhubungan. Sel saraf (neuron) adalah satuan struktural terkecil dari sistem saraf. (Sunindri *et al.*, 2015). Suatu neuron terdiri atas badan sel, dendrit dan akson (Pradnyawati *et al.*, 2017). Dendrit yang berfungsi sebagai penerima sinyal dan informasi dari neuron lain menuju badan sel. Badan sel atau soma berfungsi untuk menjaga kelangsungan hidup sel yang mengandung nukleus yaitu informasi genetik dari neuron (Altarabi, 2018). Akson memiliki fungsi menghantarkan informasi dari badan sel (Laoh, 2019). Ujung akson (sinaptik) yaitu bagian dari sel saraf dimana informasi disampaikan dengan cara melepaskan neurotransmitter dari vesikel sinaptik (Altarabi, 2018).

Neurotransmitter adalah zat kimia yang terdapat pada sinaps yang berfungsi untuk membawa dan mengirimkan informasi dari satu neuron ke neuron lainnya atau dari neuron ke berbagai jaringan tubuh seperti otot (Pradnyawati *et al.*, 2017). Proses menghantarkan sinyal listrik satu sel saraf dimulai ketika dendrit menerima sinyal listrik dari sel saraf lain yang akan mengalir menuju badan sel. Kemudian badan sel menghantarkan sinyal listrik menuju akson dan berakhir pada ujung akson. Selanjutnya sinyal listrik akan melewati sinapsis untuk menuju dendrit sel saraf lain (Sunindri *et al.*, 2015).

### **2.3 Sistem Neurotransmitter pada Sistem Saraf Pusat**

Terdapat sekitar 30 neurotransmitter yang telah diketahui maupun yang masih dalam tahap penelitian termasuk norepinefrin, asetikolin (ACh), dopamin, serotonin, GABA (asam gamaaminobutirat) dan glisin. Senyawa yang berfungsi sebagai neurotransmitter otak antara lain senyawa amin (dopamine, norepinefrin, epinefrin, serotonin, asetilkolin, histamin), asam amino (GABA, glutamat, glisin, dan aspartat), nukleotida dan nukleosida (adenosine, ATP) dan peptide (Altarabi, 2018). Neurotransmitter yang berperan dalam sindrom epilepsi dibedakan 2 macam yaitu eksitasi dan inhibisi. Neutroransmitter eksitasi (aktivitas pemicu/stimulasi) yaitu



glutamat, sedangkan neurotransmitter inhibisi (aktivitas penghambat) adalah GABA (Altarabi, 2018).

## 2.4 Pemeriksaan Penderita Epilepsi

### 2.4.1 Anamnesis

Anamnesis merupakan hal yang penting dalam membantu penegakan diagnosis epilepsi. Anamnesis dapat dilakukan dengan autoanamnesis (wawancara yang dilakukan oleh dokter kepada pasien) atau alloanamnesis (wawancara yang dilakukan dokter kepada keluarga pasien yang membawa pasien tersebut ke dokter). Informasi dari anamnesis sangatlah penting karena dokter tidak dapat melihat langsung pada saat terjadinya serangan. Pertanyaan yang dapat diajukan meliputi frekuensi kejang, peringatan atau gejala sebelum kejang, berapa lama kejang berlangsung, penyakit lain yang diderita, riwayat keluarga, dan pola serangan (Altarabi, 2018).

### 2.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pada dasarnya adalah mengamati adanya tanda-tanda dari gangguan yang berhubungan dengan epilepsi, seperti trauma kepala, gangguan bawaan sejak lahir, atau obat terlarang. Hasil yang diperoleh dari pemeriksaan neurologi sangat tergantung dari jarak waktu antara saat dilakukannya pemeriksaan dengan bangkitan terakhir (Repindo *et al.*, 2017).

### 2.4.3 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium mencakup pemeriksaan kadar OAE dan pemeriksaan hematologik. Pemeriksaan hematologik ini dilakukan rutin setiap tahun dilakukan dalam beberapa bulan diulang jika terdapat gejala klinik. Kemudian pemeriksaan kadar OAE yang dilakukan untuk melihat target level setelah tercapai keadaan tunak (*steady state*) pada saat terjadi bangkitan dapat terkontrol dengan baik tanpa menimbulkan gejala toksik (Bossa, 2020).

Keadaan tunak penting untuk dicapai dalam terapi dengan obat, karena pada saat itu kadar obat relatif sama di setiap saat, sehingga efek obat

pun menjadi relatif stabil (Parfati *et al.*, 2018). Pemeriksaan ini dilakukan setiap tahun untuk melihat kepatuhan pasien dalam meminum OAE dan dilakukan pemeriksaan ini apabila pasien mengalami bangkitan kembali, muncul gejala toksisitas, bila akan mengkombinasi dengan obat lain atau saat ingin melepas kombinasi dengan obat lain (Bossa, 2020).

#### 2.4.4 Pemeriksaan penunjang

##### 2.4.4.1 Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG)

Elektroensefalografi adalah alat yang digunakan untuk merekam aktivitas listrik yang dihasilkan oleh otak dengan menggunakan elektroda yang ditempatkan pada posisi standar pada kulit kepala. Pemeriksaan EEG dapat menangkap aktivitas yang abnormal. Pemeriksaan EEG bertujuan untuk membantu menentukan prognosis dan penentuan perlu atau tidaknya pengobatan dengan obat anti epilepsi. Pada kasus epilepsi, karakteristik EEG dapat ditunjukkan oleh munculnya gelombang paku dengan amplitude tinggi (*high voltage*) yang diikuti gelombang lambat (Indrianti *et al.*, 2019).

##### 2.4.4.2 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) merupakan pemeriksaan pencitraan yang penting pada kasus – kasus epilepsi karena MRI dapat memperlihatkan struktural otak dengan sensitivitas yang tinggi. Gambaran yang dihasilkan oleh MRI dapat digunakan untuk membedakan kelainan pada otak, seperti gangguan perkembangan otak, tumor otak, kelainan pembuluh darah pada otak (hemangiona kavernosa), serta kelainan otak lainnya (Putri, 2020).

##### 2.4.4.3 CT Scan

*CT Scan* merupakan pemeriksaan penunjang yang cukup penting karena dari hasil *CT Scan* dapat menunjukkan kelainan pada otak seperti artrofi jaringan otak, tumor, dan kelainan pembuluh darah pada otak (Putri, 2020).

## 2.5 Tujuan Terapi pada Pasien Epilepsi

Tujuan utama pengobatan epilepsi adalah terbebas dari serangan epilepsi. Serangan yang berlangsung lama mengakibatkan kerusakan sampai kematian sel-sel otak. Apabila kejang terjadi terus-menerus, kerusakan sel-sel otak akan meluas dan dapat menurunkan kecerdasan. Karena itu, upaya terbaik mengatasi kejang harus sedini dan secepat mungkin. Pengobatan epilepsi dikatakan berhasil dan penderita dinyatakan sembuh apabila serangan epilepsi dapat dicegah atau dikontrol dengan obat-obatan dan mencapai 2 tahun bebas serangan (Wijaya *et al.*, 2020).

## 2.6 Terapi Non Farmakologi

### 2.6.1 Diet ketogenik

Terapi ini adalah salah satu non farmakologi yang diberikan untuk pasien yang tidak merespon pemberian obat antiepilepsi. Diet ketogenik menurunkan kadar glukosa menyebabkan otak menggunakan keton sebagai sumber energi. Badan keton terutama asetoasetat memiliki efek antiepilepsi dan merangsang produksi neurotransmitter GABA (Ngurah *et al.*, 2017).

Diet ketogenik merupakan alternatif untuk pasien epilepsi anak yang tidak merespons terhadap obat antiepilepsi. Diet ini telah diakui sebagai terapi alternatif yang aman dan efektif. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari setengah anak yang melakukan diet ketogenik mengalami penurunan kejang sebesar 50%, bahkan ada yang menjadi bebas kejang. Salah satu contoh menu diet ketogenik yang dapat dicoba adalah *Chicken Nuggets dan Strawberry Milkshake* (Wahyuni *et al.*, 2023).

### 2.6.2 Tindakan bedah

Tindakan bedah saraf dapat dipertimbangkan pada sebagian kecil penyandang epilepsi yang tetap mengalami kejang meskipun telah mendapat terapi obat antiepilepsi (Kemenkes RI, 2017). Tujuan terapi bedah pada epilepsi adalah mengendalikan bangkitan dan meningkatkan kualitas hidup pasien epilepsi refrakter. Pasien epilepsi dikatakan gagal atau resisten terhadap obat antiepilepsi apabila kejang tetap ada walau telah diterapi

selama 2 tahun dengan sedikitnya 2 OAE yang paling sesuai (Wijaya *et al.*, 2020).

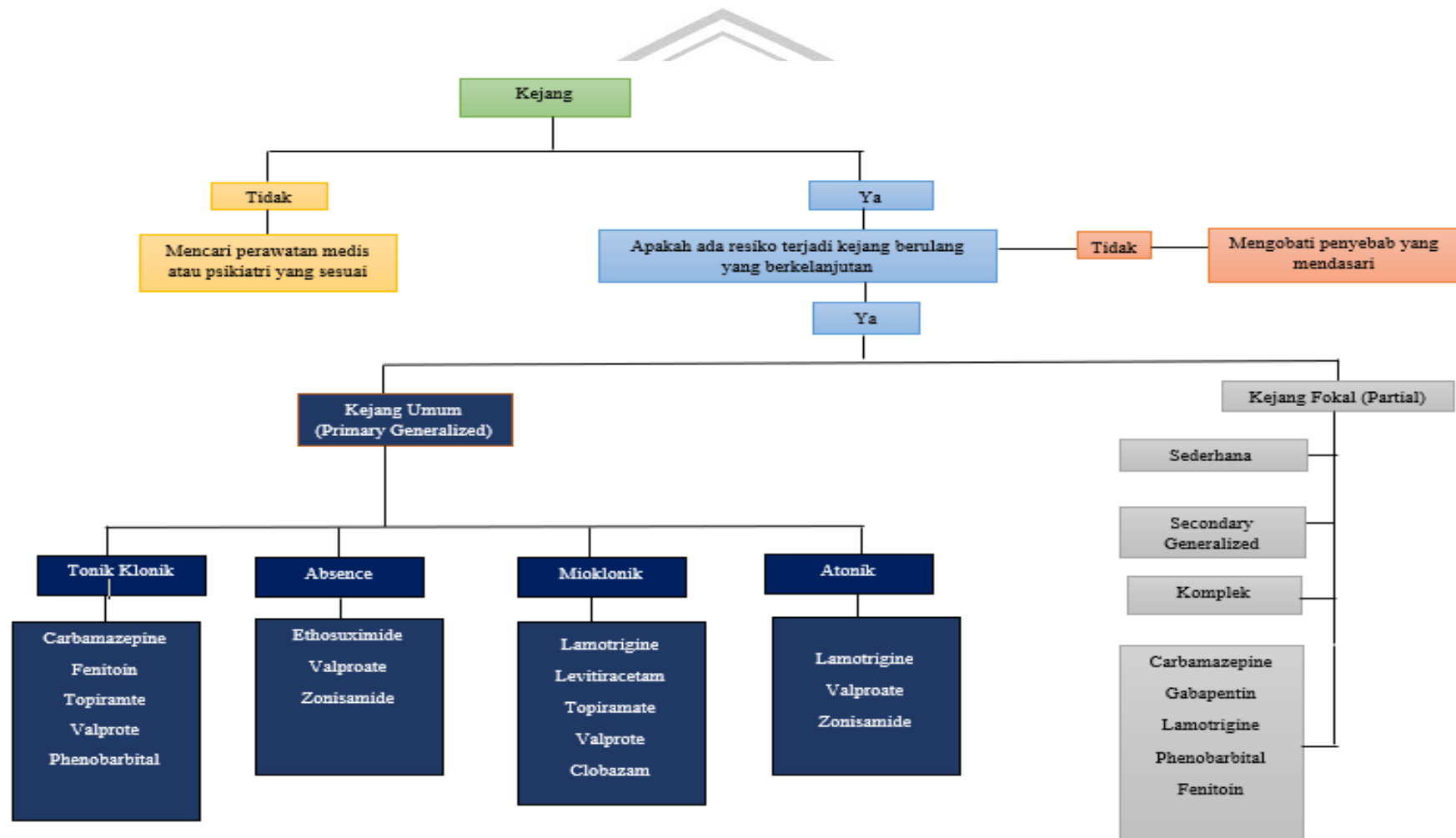
## 2.7 Terapi Farmakologi

Obat Anti Epilepsi (OAE) generasi pertama meliputi golongan benzodiazepin dan barbiturat, carbamazepin dan fenitoin, asam valproat, dan ethosuximide. Fenobarbital digunakan sebagai obat antiepilepsi sejak tahun 1912, fenitoin sejak tahun 1937, sedangkan asam valproat ditemukan terakhir yaitu pada tahun 1978.

OAE generasi kedua digunakan sejak 1993 (felbamate), kemudian berturut-turut adalah gabapentin, lamotrigine, tiagabine, topiramate, levetiracetam, zonisamide, oxcarbazepine, dan terakhir pregabalin pada tahun 2005. Berdasarkan penelitian efektivitas seluruh OAE generasi pertama sampai saat ini terbukti sebanding dengan OAE generasi kedua namun dengan harga jauh lebih ekonomis (Parfati *et al.*, 2018).

- a) Obat anti epilepsi yang memiliki mekanisme kerja mengurangi aktivitas glutamat, menghambat ion kalsium dan ion natrium masuk kedalam sel. (Parfati *et al.*, 2018). Contoh: fenitoin, carbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, dan asam valproat (Laoh, 2019).
- b) Agonis reseptor GABA. Contoh: benzodiazepin dan barbiturat (Laoh, 2019).

Obat antiepilepsi yang bekerja sebagai agonis reseptor GABA adalah lorazepam, diazepam, klonazepam, klobazam, fenobarbital. Dari sudut farmakologi, prinsip dari penatalaksanaan epilepsi dengan Obat Anti Epilepsi adalah menyeimbangkan antara neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik (Rusdi *et al.*, 2018).



Gambar 2. 6 Tata Laksana Epilepsi (Dipiro Wells et al., 2016)

### 2.7.1 Asam valproat

Asam valproat merupakan obat antiepilepsi lini pertama yang sangat efektif untuk kejang fokal, kejang tonik klonik, dan kejang absans (Tambunan, 2018). Mekanisme kerja dari asam valproat yaitu mengubah aktivitas neurotransmitter asam gammaaminobutyric (GABA) dengan meningkatkan aktivitas inhibisi GABA (Karyadi *et al.*, 2021).

Efek samping penggunaan asam valproat yang paling umum adalah mual, muntah, dan keluhan pencernaan lain, seperti nyeri perut dan rasa terbakar di ulu hati. Obat sebaiknya dimulai secara bertahap untuk menghindari gejala-gejala di atas (Altarabi, 2018).

### 2.7.2 Karbamazepin

Karbamazepin secara umum digunakan untuk pengobatan penyakit kejang parsial dan tonik-klonik. Karbamazepin bekerja menghambat kanal ion Na<sup>+</sup> sehingga influks atau pemasukan ion Na<sup>+</sup> ke dalam sel saraf tidak terjadi sehingga tidak adanya depolarisasi yang berlebihan dan kejang dapat segera dihentikan. (Aliem, 2020).

Efek samping yang terjadi pada penggunaan karbamazepin tergantung pada kadar obat berupa diplopia (penglihatan kembar), mengantuk, dan ataksia (gangguan gerak tubuh) (Sumarno, 2018).

### 2.7.3 Fenobarbital

Fenobarbital adalah obat anti epilepsi golongan pertama yang digunakan sebagai antikonvulsif yang digunakan untuk serangan epilepsi grand mal (Putri, 2020). Mekanisme kerja dari fenobarbital menghambat penyebaran rangsangan depolarisasi yaitu dengan cara menyekat kanal Ca<sup>2+</sup>, dan memperpanjang atau memperlama pembukaan kanal Cl<sup>-</sup>. Fenobarbital memiliki efek samping seperti sedasi dan ataksia (gangguan gerak tubuh) (Altarabi, 2018).

### 2.7.4 Topiramat

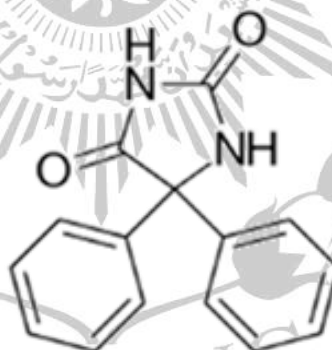
Topiramat termasuk kategori obat antiepilepsi yang memiliki mekanisme kerja yang memblokir reseptor NMDA dan AMPA dimana

resptor ini berikatan dengan neurotransmitter eksitatori utama yaitu glutamate sehingga tidak terjadi influks  $\text{Na}^+$  yang berlebihan dan menghambat depolariasi yang berlebihan. Topiramamat merupakan obat anti epilepsi yang berbeda dari obat antiepilepsi pada umumnya. Topiramamat teruji secara klinis efektif digunakan untuk kejang tonik- klonik generalisata. Efek samping dari topiramamat meliputi mual, ataksia, parestesi (kesemutan) (Altarabi, 2018).

### 2.7.5 Fenitoin

Fenitoin merupakan anti epilepsi yang diturunkan dari senyawa organik bernama hidantoin. Fenitoin pertama kali dikembangkan pada tahun 1980 oleh seorang ilmuwan bernama Heinrich Biltz sebagai pengawet makanan. Pada tahun 1938, penelitian menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki efek anti epilepsi dan digunakan hingga saat ini. Fenitoin tersedia dalam bentuk sediaan injeksi dan kapsul yang dapat digunakan untuk dewasa serta anak (Faturachman *et al*, 2022).

#### 2.7.5.1 Efek farmakologis fenitoin



**Gambar 2. 7 Struktur Fenitoin (Faturachman et al, 2022)**

Fenitoin merupakan terapi yang digunakan untuk mengatasi kejang tonik klonik dan kejang parsial (Patocka *et al*, 2020). Fenitoin termasuk obat anti epilepsi generasi pertama yang juga efektif untuk epilepsi general (Sekarsari *et al.*, 2020). Menurut Kemenkes 2017 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak, fenitoin

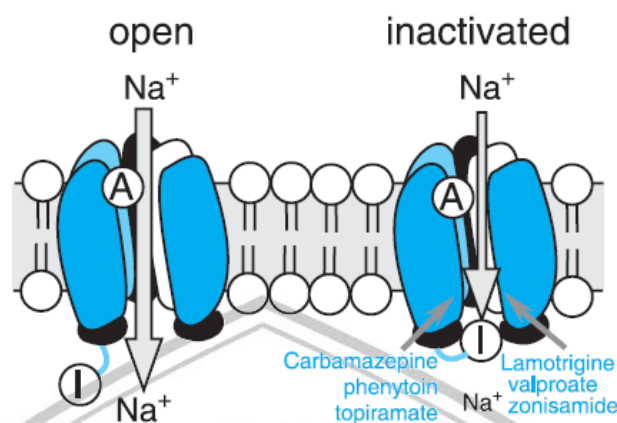
efektif digunakan untuk mengatasi kejang fokal. Namun, penggunaannya juga memiliki beberapa efek samping. Efek samping dari penggunaan fenitoin adalah mual, ataksia, pusing, nystagmus, dan diplopia (Patocka *et al*, 2020).

Fenitoin telah digunakan sebagai terapi tunggal kejang fokal dan kejang umum tonik – klonik selama lebih dari 50 tahun. (Putri *et al*, 2022). Fenitoin tersedia dalam bentuk sediaan injeksi dan kapsul yang dapat digunakan untuk dewasa serta anak (Faturachman *et al*, 2022). Fenitoin merupakan obat yang banyak diresepkan untuk pengobatan epilepsi umum maupun parsial (Utomo, 2021). Fenitoin digunakan untuk mengontrol terjadinya bangkitan epilepsi berulang sehingga kerusakan sel-sel pada otak tidak meluas (Wijaya *et al.*, 2020). Fenitoin merupakan terapi lini pertama yang digunakan sebagai pengobatan epilepsi (Utomo, 2021).

#### 2.7.5.2 Mekanisme kerja fenitoin

Fenitoin termasuk dalam golongan *voltage-gated sodium channel blocker* (Patocka *et al*, 2020). Fenitoin akan menstabilkan kondisi kanal tetap tidak aktif sehingga menurunkan kejadian kejang. Fenitoin bekerja dengan berikatan pada kanal ion natrium dan memblokir kanal ion natrium aktif sehingga menghambat arus  $\text{Na}^+$  yang menyebabkan gangguan epilepsi. Memblokade pergerakan ion melalui channel  $\text{Na}^+$  dengan menurunkan aliran ion  $\text{Na}^+$  yang mengalir selama penyebaran potensial aksi sehingga tidak terjadi implus ion  $\text{Na}^+$  yang berlebih ke dalam sel saraf sehingga dapat mencegah depolarisasi yang berlebihan (Sumarno, 2018).





**Gambar 2. 8 Mekanisme Kerja Fenitoin untuk Epilepsi (Sanchez Villalobos et al, 2022)**

### 2.7.5.3 Farmakokinetika fenitoin

Absorpsi fenitoin bergantung dari rute pemberian obat (injeksi atau per oral). Absorpsi obat di saluran cerna sangat rendah karena fenitoin tidak larut dalam kondisi asam lambung. Oleh karena itu, kecepatan absorpsi fenitoin lambat dan terkadang tidak diserap sempurna. Fenitoin larut dalam cairan dengan pH 6-8. Ketika diberikan secara oral, 10% dari dosis obat akan terekskresi bersama dengan feses di duodenum karena duodenum memiliki pH 7-7,5. Penyerapan fenitoin terjadi maksimal di duodenum, sebagian kecil di ileum, dan tidak ada absorpsi saat mencapai rektum. Konsentrasi maksimal obat tercapai setelah 4-8 jam (pemberian oral). Jika obat diberikan secara injeksi bolus pada dosis 600-800 mg setiap 8-12 jam, kadar obat efektif dalam plasma akan tercapai dalam 24 jam (Gupta, 2023).

Distribusi fenitoin dipengaruhi oleh kadar protein plasma. Fenitoin mudah menembus *blood brain barrier* yang kemudian akan berikatan dengan protein plasma (khususnya albumin) sebesar 90%. Fenitoin terdistribusi merata di seluruh tubuh (volume distribusi 0,8L/kg). Fenitoin mudah menembus plasenta namun sedikit ditemukan pada air susu ibu (Patocka *et al*, 2020).

Tahap metabolisme fenitoin terjadi liver pada sitokrom P450 (CYP450) yang kemudian akan mengubah bentuk fenitoin menjadi metabolit tidak aktif. Fenitoin juga bersifat sebagai *inducer* dari enzim

CYP3A4 yang sering menyebabkan interaksi dengan obat golongan lain (Faturachman *et al.*, 2022).

Tahap ekskresi dari fenitoin dipengaruhi oleh nilai pH urin. Perubahan pH urin akan mengubah klirens ginjal dengan mengubah kecepatan reabsorpsi pasif obat di tubulus ginjal. Metabolit akhir dari fenitoin bersifat larut air dan hanya sebagian kecil yang diekskresi melalui feses. Ekskresi maksimal dari fenitoin terjadi setelah 72-120 jam (Faturachman *et al.*, 2022).

#### 2.7.5.4 Dosis fenitoin

Dosis fenitoin 3-5 mg/kg/hari (200-400mg) po, *loading dose* 15- 25 mg/kg (Dipiro *et al.*, 2020) dan dosis maksimum 300mg – 600mg/hari (Dipiro *et al.*, 2021). Fenitoin juga dapat digunakan untuk status epilepticus dengan dosis (15-18 mg/kg) iv dengan kecepatan infus  $\leq$  50 mg/menit (Epilepsy Council Ali *et al.*, 2017).

#### 2.7.5.5 Interaksi obat fenitoin

Fenitoin berinteraksi dengan banyak obat yang dapat menyebabkan kenaikan ataupun penurunan kadar obat dalam darah. Obat yang meningkatkan kadar fenitoin dengan menghambat proses metabolismenya adalah sulfatiamine, phenethurid, isoniazid, kloramfenikol, sulfonamid, fenobarbital, dan warfarin. Obat yang dapat menurunkan kadar fenitoin adalah carbamazepine, benzodiazepine, quinidine, dan misonidazole (Faturachman *et al.*, 2022).